

# 世界华人消化杂志

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

2004 年 2 月 15 日 第 12 卷 第 2 期 (Volume 12 Number 2)



**2/2004**

名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊,  
2003年百种中国杰出学术期刊,  
《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学  
类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊。  
世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》,  
荷兰《医学文摘库/医学文摘》,  
俄罗斯《文摘杂志》收录。

# 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ● 2004 年 2 月 15 日 第 12 卷 第 2 期 (总第119期)

述 评	253 肝炎病毒蛋白对肝细胞基因组转录调节及信号转导机制的影响 成军
胃 癌	258 胃癌线粒体DNA拷贝量的变化 韩琤波, 李凡, 杨雪飞, 毛晓韵, 吴东瑛, 辛彦 262 胃癌前病变p21 <sup>ras</sup> , c-erbB-2, p53表达与中医证候的关系 胡玲, 劳绍贤 266 胃癌淋巴结转移预测的多因素分析 黄宝俊, 徐惠绵, 赵雨杰, 王天骄, 田大彤, 陈峻青
肝 癌	271 人鼠嵌合Fab抗体通用表达载体的构建和抗人肝癌相关抗原HAb18G嵌合Fab抗体的表达 邢金良, 杨向民, 张思河, 姚西英, 梁瑞安, 陈志南 276 肝癌细胞H <sub>22</sub> 与树突状细胞杂交瘤苗的实验研究 张娟, 张锦堃, 卓少宏 280 肝细胞癌hOGG1 mRNA及其蛋白的表达 周秀敏, 林菊生, 章金艳, 张莉, 周鹤俊 283 小鼠AFP-CTLA4融合蛋白真核表达载体的构建及鉴定 田耕, 易继林
病毒性肝炎	286 丙型肝炎病毒核心蛋白结合视黄醇脱氢酶11蛋白 成军, 李克, 王琳, 陆荫英, 刘妍, 钟彦伟 291 丙型肝炎病毒非结构蛋白5A结合蛋白37小鼠同源基因的克隆化及结构分析 成军, 李克, 王琳, 陆荫英, 刘妍, 钟彦伟 298 新生儿HBe Ag在HBV宫内感染中的作用 邵中军, 门可, 徐剑秋, 徐德忠, 闫永平, 张景霞 302 应用抑制性消减杂交技术筛选TAHCCP2的反式调节基因 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 纪冬, 党晓燕, 徐志强, 王春花 306 基因表达谱芯片筛选NS5ATP3转染细胞差异表达基因 刘妍, 杨倩, 成军, 王建军, 纪冬, 党晓燕, 王春花 311 基因表达谱芯片技术筛选NS5A-TP4蛋白反式调节基因 杨倩, 成军, 刘妍, 王建军, 洪源, 张树林 315 HCV包膜糖蛋白E2基因的克隆、蛋白表达及纯化 杜德伟, 贾战生, 秦鸿雁, 刘秋平, 周永兴, 韩 骅 319 应用表达谱芯片技术对NS5ATP7反式调节基因的研究 张健, 刘妍, 成军, 王琳, 邵清, 梁耀东, 李强, 刘 敏 323 应用表达谱芯片技术筛选NS5ATP9反式调节基因的研究 李强, 梁耀东, 成军, 王琳, 王建军, 张健, 刘妍, 程明亮 327 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒反式调节靶基因的抑制性消减杂交和基因芯片分析结果的比较 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩, 王琳 332 多对型特异性引物巢式PCR检测湖南省乙肝病毒基因型 温志立, 谭德明
基础研究	336 人肝素酶基因正反义腺病毒表达载体的构建及鉴定 蔡永国, 房殿春, 杨仕明, 罗元辉, 杨孟华, 王东旭 339 正常与硬化肝组织基因表达差异的初步分析 刘连新, 陈志宏, 武林枫, 李宏伟, 刘芝华, 姜洪池, 王秀琴, 吴 旻 344 癌基因对大鼠肝卵圆细胞分化和转化的影响 廖 冰, 薛 玲, 何萍, 赵国强, 车丽洪 347 中药抗纤软肝颗粒抑制PDGF诱导的肝星状细胞MEK-1和c-fos表达 杨 玲, 朱清静, 笪邦红, 张赤志

	<p>351 实验性肝硬化大鼠小肠血红素氧合酶的表达 田德安, 周晓黎</p> <p>355 胃黏膜保护剂预防幽门螺杆菌培养上清液所致小鼠胃黏膜损伤 崔梅花, 胡伏莲, 董欣红</p> <p>359 结肠充气CT对检测大肠肿瘤的敏感性和特异性 王毅, 龚水根, 张伟国, 陈金华, 张连阳, 陈金萍</p> <p>363 胃溃疡大鼠胃泌素、生长抑素和GD细胞的变化 孙凤莲, 宋于刚, 覃汉荣</p> <p>367 当归多糖对大鼠乙酸性结肠炎的保护作用 刘少平, 董卫国, 余保平, 罗和生, 于皆平, 吴东方</p> <p>371 达纳康对大鼠溃疡性结肠炎细胞因子的影响 周燕红, 于皆平, 何小飞, 余细球</p>
临床研究	<p>376 恶性腹水基质金属蛋白酶活性分析 孙晓敏, 董卫国, 余保平, 罗和生, 于皆平</p> <p>379 慢性浅表性胃炎脾胃湿热证与水通道蛋白4蛋白表达的关系 周正, 劳绍贤, 黄志新, 张向菊, 黄烈平, 匡忠生</p> <p>382 肠易激综合征患者肠黏膜肥大细胞的变化 王静, 梁列新, 张志雄, 李国华, 钱伟, 侯晓华</p> <p>385 MRI评估肝硬化再生结节和退变结节 徐海波, 孔祥泉, 熊茵, 冯敢生</p>
焦点论坛	<p>390 卵巢巨大巧克力囊肿误诊为结核性腹膜炎7 a 1例 冯莉娟, 张桂英, 陈凤英, 晏仲舒</p> <p>391 乙型肝炎病毒DNA聚合酶末端蛋白研究进展 陈国凤, 成军, 张玲霞, 李莉</p> <p>393 乙型肝炎病毒DNA 多聚酶P结构域研究进展 陈国凤, 成军, 王琳, 张玲霞, 李莉</p> <p>397 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒对转录因子ATF-1的调节 王春花, 成军, 郎振为, 王建军, 刘妍, 杨倩, 党晓燕</p> <p>401 乙型和丙型肝炎病毒与胱冬肽酶3的关系 纪冬, 成军, 王建军, 刘妍, 杨倩, 党晓燕, 王春花</p> <p>403 乙型和丙型肝炎病毒对转录因子Nur77的调节 成军</p> <p>406 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒对层粘连蛋白表达的调节 王建军, 成军, 刘妍, 杨倩, 纪冬, 王春花</p> <p>408 转录因子C/EBPb的生物学功能 成军</p> <p>412 活性氧簇与肝炎病毒的关系 梁耀东, 成军, 吴君, 程明亮</p> <p>414 趋化因子与病毒性肝炎的关系 陆荫英, 成军, 张玲霞</p> <p>417 病毒性肝炎发病机制中环氧合酶的作用 刘敏, 成军, 张树林</p>
文献综述	<p>420 乙型肝炎病毒DNA整合的机制及后果 成军</p> <p>428 基质金属蛋白酶及其抑制物与实验性肝纤维化 郑伟达, 王小众</p> <p>432 建议将亚临床型肝性脑病更名为轻微型肝性脑病 贾林</p> <p>434 右叶部分肝移植临床解剖进展 刘静, 高毅, 钟世镇</p> <p>439 肝素酶: 抗肿瘤转移的新靶点 陈陵, 杨仕明, 房殿春, 王东旭</p> <p>443 肠道上皮特异性基因CDX2 宋艳, 李凌</p> <p>446 细胞凋亡与肝移植免疫耐受 刘静, 汪爽, 高毅, 孙尔维</p> <p>450 自身免疫性肝炎诊断与治疗 欧强, 谭德明</p> <p>454 VEGF在肝癌中作用 邓靖宇, 何生</p>
研究快报	<p>459 胰腺癌组织中COX-2和Bcl-2蛋白的表达及其意义 刘希双, 李玉军, 田宇彬, 张翠萍, 孙显路, 魏良洲, 薛会光, 刘思良</p> <p>461 3种富集胃癌患者外周血中胃癌细胞方法的比较 陈健, 郭俊明, 金之瑾, 肖丙秀</p> <p>464 肠缺血再灌注对小肠屏障、吸收、通透和传输功能的影响 黎君友, 孙丹, 吕艺, 晋桦, 胡森, 盛志勇</p> <p>467 MUC5AC蛋白在大肠肿瘤中的表达及意义 卜晓东, 李俐, 黄培林, 樊克武, 赵建华</p> <p>469 卵巢巨大巧克力囊肿误诊为结核性腹膜炎7 a 1例 冯莉娟, 张桂英, 陈凤英, 晏仲舒</p> <p>471 肛管直肠原发性恶性黑色素瘤临床病理特点 赵尔增, 张建中, 岳茂兴</p> <p>473 细胞周期蛋白D1 RT-PCR ELISA的建立及其初步应用 陈兵, 张雪, 府伟灵, 常杭花, 刘为纹, 徐采朴, 史景泉</p> <p>476 胃肠激素与不同类型反流所致食管炎的相关性 王雯, 李兆申, 许国铭, 张志坚, 林克荣</p> <p>477 尼美舒利对结肠癌细胞ICAM-1 mRNA表达的影响 刘伟, 张超</p>

## 临床经验

- 480 腹腔镜次/全结肠切除术治疗结肠慢传输性便秘4例 张连阳, 刘宝华, 陈金萍, 文亚洲
- 481 内镜下氩离子凝固术治疗胃肠息肉 毛振彪, 黄介飞, 陆静娴, 俞智华, 倪润洲
- 483 肝硬化门脉系统食管侧支血流动力学与血浆内皮素的关系 肖际东, 李瑞珍, 周平, 朱文晖
- 485 大黄与促肝细胞生长素联合治疗重型肝炎 黄以群, 林珍辉, 纪树梅, 王喻, 王崇国
- 487 5 km长跑对新兵胆囊排空及胃肠激素的影响 李小丽, 郝悦, 杨凤江, 邹勤, 李智力, 李晓春
- 488 药物性肝病41例 苏淑慧, 王春平, 李迎新, 冯永毅
- 490 数字化成像结肠双对比造影检查345例 何发清, 官泳松, 王小林, 郭兵文, 孙龙
- 492 胃十二指肠隐匿性穿孔的诊断与治疗4例 詹世林, 吴良平, 蒲森水
- 494 胃癌及癌前病变中胃黏膜上皮细胞增生及凋亡相关基因蛋白表达 孟华, 刘丽娜, 吕申
- 497 胃十二指肠疾病与幽门螺杆菌感染的相关性分析 周惠萌, 范欣敏
- 499 原发性胆汁性肝硬化37例临床分析 董正芳, 程留芳
- 501 射频消融联合局部热化疗治疗特殊部位肝脏恶性肿瘤 田伏洲, 陈涛, 蔡忠红, 陈琪
- 503 卵巢巨大巧克力囊肿误诊为结核性腹膜炎7 a 1例 冯莉娟, 张桂英, 陈凤英, 晏仲舒

## 封面故事

- 371 达纳康对大鼠溃疡性结肠炎细胞因子的影响  
周燕红, 于皆平, 何小飞, 余细球 世界华人消化杂志 2004; 12(2): 371-375  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v12/i2/371.htm>

## 国际会议

- 13th United European Gastroenterology Week, UEGW  
October 15-20, 2005
- American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting  
October 28-November 2, 2005
- ISGCON 2005  
November 11-15, 2005  
[isgcon2005@yahoo.co.in](mailto:isgcon2005@yahoo.co.in)  
[www.isgcon2005.com](http://www.isgcon2005.com)
- Advanced Capsule Endoscopy Users Course  
November 18-19, 2005  
[www.asge.org/education](http://www.asge.org/education)
- II Latvian Gastroenterology Congress  
November 29, 2005  
[gec@stradini.lv](mailto:gec@stradini.lv)  
[www.gastroenterologs.lv](http://www.gastroenterologs.lv)
- 2005 CCFA National Research and Clinical Conference - 4th Annual Advances in the Inflammatory Bowel Diseases  
December 1-3, 2005  
[c.chase@imedex.com](mailto:c.chase@imedex.com)  
[www.imedex.com/calendars/therapeutic.htm](http://www.imedex.com/calendars/therapeutic.htm)
- 10th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus  
February 22-25, 2006  
[isde@sapmea.asn.au](mailto:isde@sapmea.asn.au)  
[www.isde.net](http://www.isde.net)

# 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名  
陈可冀 题写版权刊名  
(半月刊)

创刊 1993-01-15  
改刊 1998-01-25  
出版 2004-02-15  
原刊名 新消化病学杂志

名誉总编辑 潘伯荣 社长总编辑 马连生

编辑部主任 张海宁 中文编辑 潘伯荣 张海宁

英文编辑 张海宁 排版校对 张敏 张勇 李琪

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会  
030001, 山西省太原市双塔西街77号

出版 世界胃肠病学杂志社  
100023, 北京市2345信箱  
E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto:wcjd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

电话: 010-85381901  
传真: 010-85381893

印刷 北京科信印刷厂

发行 国内: 北京报刊发行局  
国外: 中国国际图书贸易总公司  
(100044, 北京市399信箱)

订购 全国各地邮电局

邮购 世界胃肠病学杂志社发行部  
(100023, 北京市2345信箱)  
电话: 010-85381901  
传真: 010-85381893

世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊, 2003年百种中国杰出学术期刊, 《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊。世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘》, 俄罗斯《文摘杂志》收录。

### 特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换。

2005年版版权归世界胃肠病学杂志社所有

ISSN 1009-3079  
CN 14-1260/R

邮发代号  
82-262

国外代号  
M 4481

国内定价  
每期24.00元 全年576.00元

广告经营许可证  
1401004000050

[www.wjgnet.com](http://www.wjgnet.com)

# 正常与硬化肝组织基因表达差异的初步分析

刘连新, 陈志宏, 武林枫, 李宏伟, 刘芝华, 姜洪池, 王秀琴, 吴 旻

刘连新, 武林枫, 姜洪池, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普通外科  
黑龙江省哈尔滨市 150001  
陈志宏, 李宏伟, 哈尔滨市第四医院 黑龙江省哈尔滨市 150028  
刘芝华, 王秀琴, 吴旻, 中国医学科学院肿瘤医院分子肿瘤学国家重点实验室 北京市 100021  
刘连新, 男, 1970-10-15 生, 黑龙江省哈尔滨市人, 汉族, 1993 年哈尔滨医科大学本科毕业, 1997 年哈尔滨医科大学硕士研究生毕业, 2000 年哈尔滨医科大学和中国协和医科大学博士研究生毕业, 2003 年中国医学科学院博士后出站, 主任医师, 教授, 主要从事普通外科的基础和临床研究。  
黑龙江省自然科学基金资助项目, No. QC01C11  
项目负责人: 刘连新, 150001, 黑龙江省哈尔滨市南岗区邮政街 23 号, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普通外科. liulianxin@sohu.com  
电话: 0451-53658828 传真: 0451-53670428  
收稿日期: 2003-07-04 接受日期: 2003-10-07

## Gene expression profiles in liver cirrhosis and normal liver tissues

Lian-Xin Liu, Zhi-Hong Chen, Lin-Feng Wu, Hong-Wei Li,  
Zhi-Hua Liu, Hong-Chi Jiang, Xiu-Qin Wang, Min Wu

Lian-Xin Liu, Lin-Feng Wu, Hong-Chi Jiang, Department of Surgery, First Clinical College, Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China  
Zhi-Hong Chen, Hong-Wei Li, Department of General Surgery, The Fourth Hospital of Harbin, Harbin 150028, Heilongjiang Province, China  
Zhi-Hua Liu, Xiu-Qin Wang, Min Wu, National Laboratory of Molecular Oncology, Cancer Institute, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100021, China  
Supported by the Natural Science Foundation of Heilongjiang, No. QC01C11  
Correspondence to: Dr. Lian-Xin Liu, Department of Surgery, First Clinical College, Harbin Medical University, 23 Youzheng Street, Nangang District, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. liulianxin@sohu.com  
Received: 2003-07-04 Accepted: 2003-10-07

## Abstract

**AIM:** To describe liver specific gene expression profiles and to identify genes with differential expression between liver cirrhotic tissues and normal liver tissues.

**METHODS:** The cDNA probes which were labeled with  $\alpha$ -<sup>32</sup>P dATP were synthesized from total RNAs of liver cirrhosis and normal liver tissues and hybridized to two identical Atlas human cDNA expression arrays membranes containing 588 known genes respectively.

**RESULTS:** Autoradiographic results were analyzed by specific AtlasImage™ (version 1.01a) software. Among the 588 genes analyzed, 17 genes were found up-regulated in cirrhosis, including integrin beta 7 and collagen type XVIII, and 98 genes were down-regulated in cirrhosis, including TFDP2, BAK and ABL. Expression of the genes was associated with the regulation of cell proliferation, apoptosis, differentiation, cell-cell interaction, invasion regulators and cytokines altered.

**CONCLUSION:** The results obtained from Atlas microarray provide a comprehensive liver cirrhosis specific expression

profile. These results may be helpful for identification of target genes for diagnosis and designing rational therapeutic strategies.

Liu LX, Chen ZH, Wu LF, Li HW, Liu ZH, Jiang HC, Wang XQ, Wu M. Gene expression profiles in liver cirrhosis and normal liver tissues. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2004;12(2):339-343

## 摘要

**目的:** 了解肝硬化的基因表达概况, 寻找在肝硬化及正常肝组织中差异表达基因。

**方法:** 以各 24 例肝硬化及正常肝组织的总 RNA 混合定量后反转录合成含有  $\alpha$ -<sup>32</sup>P dATP 的 cDNA 为探针, 与 Atlas 微阵列表达分析膜杂交。

**结果:** 放射自显影结果经 AtlasImage™ 软件分析显示: 在所分析的 588 种已知基因中, Integrin beta 7、collagen type XVIII 等 17 个基因在肝硬化组织中表达上调, TFDP2、BAK、ABL 等 98 个表达下调, 参与细胞增生、凋亡、分化、细胞间相互作用、与细胞侵袭相关的基因表达水平发生了明显改变。

**结论:** 通过 Atlas 微阵列系统分析发现的这些基因的表达改变组成了一个肝硬化特异的基因表达谱。系统地研究肝硬化的基因表达改变, 与肝硬化发生相关基因的差异变化可为肝硬化诊断和治疗提供线索。

刘连新, 陈志宏, 武林枫, 李宏伟, 刘芝华, 姜洪池, 王秀琴, 吴旻. 正常与硬化肝组织基因表达差异的初步分析. *世界华人消化杂志* 2004;12(2):339-343  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/339.asp>

## 0 引言

肝硬化是常见的消化系统疾病之一, 在我国主要是由于肝炎病毒感染后形成的, 其次是由于血吸虫感染形成, 部分是由于过量饮酒形成的酒精性肝硬化<sup>[1-5]</sup>。目前对肝硬化的研究多集中在肝炎病毒或某些原因在肝硬化的发生、发展、诊断、治疗及预后的作用上, 这样就很难揭示肝硬化演进的全貌<sup>[6-18]</sup>。很少有研究着眼于肝硬化发展的过程和在此过程中那些基因发生了显著的变化? 这些变化的基因都起了什么样的作用? 如何通过这些变化的基因来寻找逆转肝硬化的方法? Atlas 微阵列表达分析膜利用微阵列(Microarray) 及差异杂交技术, 可快速了解我们感兴趣的许多基因的表达状况<sup>[19]</sup>。为了解肝硬化特异的基因表达谱, 寻找在肝硬化与正常肝组织中的差异表达基因, 我们采用该技术分析了

588种已知基因在肝硬化中的表达概况,为揭示肝硬化的分子遗传学变化,阐明肝硬化的发生机制,以及肝硬化的早期诊断和逆转治疗提供线索。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 各24例肝硬化及正常肝组织取自哈尔滨医科大学第一临床医学院普通外科。肝硬化标本取自因门静脉高压症行脾切除贲门周围血管离断术患者肝脏;正常肝脏标本取自因肝脏外伤行剖腹探查术患者的肝脏,肉眼下于MEM培养液中行显微剥离后置于液氮中保存。

**1.2 试剂** Atlas人类cDNA表达分析微阵列(atlas human cDNA expression array)购自Clontech公司。Trizol<sup>TM</sup> RNA提取试剂盒及第一链cDNA合成扩增试剂盒(SuperScript<sup>TM</sup> preamplification system for first strand cDNA synthesis)均购自Gibco BRL公司。DNA酶(DNase), RNA酶抑制剂(RNasin)购自Promega公司。放射性同位素 $\alpha$ -<sup>32</sup>P dATP, dCTP购自NEN Du-Pont公司。

**1.3 方法** 将各24例的肝硬化和正常肝组织分别混合后,提取组织的总RNA,再各取5  $\mu$ g,按照Clontech公司Atlas试剂盒操作手册,分别反转录合成cDNA第一条链,并掺入放射性同位素 $\alpha$ -<sup>32</sup>P dATP作探针,与一套两张已经预杂交2 h的相同的Atlas微阵列膜于68℃

杂交16 h。洗膜条件为2  $\times$  SSC、1% SDS 68℃ 15 min 两次,0.5  $\times$  SSC、0.5% SDS 68℃ 20 min 2次,应用富士胶片(Fuji Film)于-70℃放射自显影36-48 h。

**1.4 结果分析** 放射自显影的X光片采用Bio-Rad公司Fluor-S<sup>TM</sup> MultiImager成像仪扫描生成相应格式的灰度文件。再由Clontech公司专用的AtlasImage<sup>TM</sup> (Version1.01a)软件进行分析,生成差异图像及表格。

## 2 结果

两张放射自显影的X光片(见图1)经Fluor-S<sup>TM</sup> MultiImager成像仪扫描后,由AtlasImage<sup>TM</sup>软件分析后得到对比图像。是以正常肝脏为对照,以肝硬化相对正常肝脏的变化比率(Ratio)和二者之间的密度值差异(Difference)来反映肝硬化的变化。为准确反映基因的变化差异,我们以看家基因泛素(Ubiquitin)来校正二者之间的信号差异。在所分析的588个基因中,二者之间的差异大于50%或密度值差异大于10 000单位的共有115个,其中在肝硬化中表达上调的有17个,表达下调的有98个(见表1,其中Ratio>1为在肝硬化组织中表达上调;Ratio<1为在肝硬化组织中表达下调)。许多与细胞周期调控,细胞增生与分化,细胞间相互作用,细胞间信号传递,细胞凋亡有关的基因以及癌基因和抑癌基因等均有明显的改变。

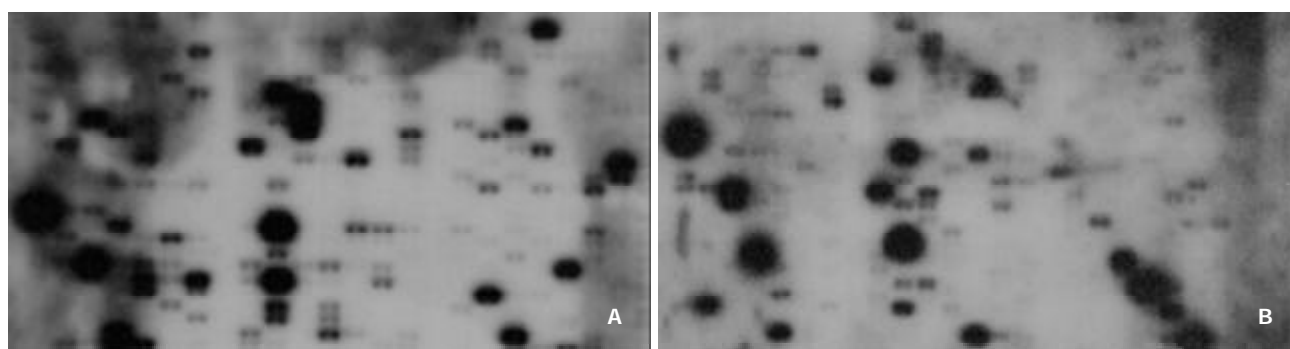


图1 正常肝组织与肝硬化的放射自显影照片。A: 正常肝组织; B: 肝硬化。

表1 肝硬化与正常肝组织基因表达差异情况

位置	比例	差值	基因	位置	比例	差值	基因
D7f		-46 583	placenta growth factor	D3a		-13 878	versican isoforms
F5l		-45 246	IL - inducible peptide	B1h		-13 644	BAK
F5e	0.170	-41 164	IL - 13	A5b	0.204	-12 751	MEK1
C4b		-40 337	Wnt - 5a	B3l	0.153	-12 644	DAP kinase 1
C7l		-39 092	RAR gamma	D7i	0.150	-12 490	GLG1
E2f	0.290	-36 259	emmprin	E6b	0.422	-12 411	catenin alpha - 2
C3i	0.228	-35 930	Notch4	F6k		-12 372	T DGF 1, 2, 3
A3i	0.080	-33 464	p19INK4d	D2c		-12 339	collagen type XI
C7m		-32 988	retinoid X receptor	A3j		-12 219	WEE1HU
D5f		-32 437	CD9	B1l		-11 664	FLAME - 1
B2g	0.254	-32 317	TRIP	C2d		-11 434	ERCC5
C4k	0.146	-31 082	DVL	A7n		-11 310	desmin
B3j		-30 455	caspase - 10	A5l		-11 230	TFDP2



C2j		-30 318	Rad	D2m		-11 077	tenascin-C
F2g	0.388	-30 177	endothelin ET2	F2f		-10 796	EGF-like growth factor
E4j	0.097	-30 058	CDC42	D4f		-10 779	GPIIIA; integrin beta3
D5k	0.085	-28114	ninjurin-1	A7g		-10 686	K4; CK4
B7j	0.250	-27 838	ABL2; ABLL	B2j		-10 436	C-IAP2; IAP1; MIHC
E7n		-27 258	HCK	A1c	0.203	-10 422	CDPK3
E2a		-26 725	MMP-19	A1e		-10 334	kinase PSSALRE
C6n		-26 592	sex gene	F3j	0.791	-10 331	EGR-1; KROX24; AT225
E2d	0.164	-26 409	TIMP-3;	B6d		-10 284	p55-c-fgr protein
E5m		-26 206	H-cadherin	C4n		-10 111	smoothened
D7g		-25 952	FLT3/FLK2	B7l	0.265	-9 485	STAT1
F5k		-25 326	IFN-gamma	B7k	0.444	-9 301	ZAP-70; ZAP70
D5g	0.170	-25 132	cytovillin 2	E4n	0.330	-8 337	P115
D6c	0.281	-23 356	semaphorin E	B4c	0.262	-8 173	WSL-LR; Apo-3
B3h	0.465	-23 309	FLICE; CAP4; CASP8; MCH5	D7n	0.353	-7 249	homeobox HOX 4A
C2n	0.087	-23 014	replication factor C	A3m	0.292	-7 008	NEDD5 protein homolog
D4b	0.136	-22 957	integrin alpha8	C3e	0.458	-6 939	RAD23
B2i	0.122	-21 022	CRAF1	A2e	0.351	-6 736	PCTAIRE-3
E4e		-20 262	P21-RAC2	A5a	0.367	-6 249	MAPKK 5;
B3i	0.536	-20 089	ICE-LAP6	E1k	0.449	-5 473	MMP-14 (MT1-MMP)
D5e	0.159	-19 823	cytohesin-1	A1i	0.455	-5 260	P23; P25; P35
F3k	0.137	-19 389	hepatocyte growth factor	C3b	0.352	-5 111	superoxide dismutase 1
E1m	0.095	-19 179	MMP-16 (MT3-MMP)	A4n	0.464	-4 929	JNK3; JNK3; P49
D6f		-18 894	semaphorin-1	A7a	0.352	-4 649	K16; CK 16;
E2b	0.636	-18 636	TIMP-1; EPA	C1m	0.380	-4 399	DNA TOPO I
C3j		-18 316	Jagged 1	B4d	0.473	-4 221	Akt1; c-Akt
C1a		-18 130	DNA-PK; XRCC7	A2f	0.449	-4 152	PITALRE
C6m		-17 970	CCK4; PTK7	D2e	2.162	10 343	collagen type XVIII
B2n	0.100	-17 919	TRAIL receptor	A5e		1 0747	PCNA; cyclin
D6h		-17 735	LAR	E1e	1.583	11 610	MMP-8; collagenase-2
A7d		-17 478	K1; CK 1	E3e	2.141	1 1693	NDK A; NM23-H1
C2c		-17 212	XRCC1	D3f		13 084	fibronectin
E1j		-17 010	MMP-13; collagenase-3	E6d		14 470	plakoglobin;
F6b		-16 980	NT-3	E3l		14 883	rhoB
B1k	0.644	-16 741	NIK	D4j	1.702	16 207	integrin beta7
B3f		-16 474	LICE2	A7m		16 433	vimentin
C5f		-15 882	eps15	D1b		16 589	byglycan
D6e		-15 220	semaphorin V	F4k		16 800	IL-5
B7g		-15 072	SKY	D1a	1.842	1 8757	CSPCP; aggrecan 1;
A6f		-14 898	b-raf	A6i		1 9497	c-myc binding protein
B5l	0.670	-14 354	rhoA	B5c		19 662	CD27BP (Siva)
E4i	0.181	-14 319	p160ROCK	A3e		28 403	mda-6; CAP20
F5d		-13 972	IL-12	F5n		32 402	MIF
C1i		-13 927	DNA polymerase	B5b		36 045	GST homolog
A4j	0.216	-13 888	ERK6; ERK5				

### 3 讨论

自1995年Brown实验室首次报道了微阵列技术(Microarray)以来, 因其信息量大, 操作简单、可靠, 可重复性

强且可以反复利用, 迅速被用于基因表达检测、DNA测序、寻找新基因、突变体和多态性的检测、药物筛选、疾病诊断和基因文库作图等方面<sup>[20]</sup>. Atlas微阵列

膜是微阵列系统的一种,也称为DNA芯片(DNA chip).本研究结果表明:在肝硬化中,对细胞增生起促进作用的基因表达明显下调,对细胞增生起抑制作用的基因表达明显上调;与细胞间相互作用、细胞粘连、生长因子受体和细胞因子有关的基因也发生了明显改变.这些改变构成了肝硬化不同于正常肝脏特异的基因表达谱.

在对细胞增生周期调控的基因中,转录因子E2F家族中的配体DP2(TFDP2)在肝硬化中有明显的下降.TFDP2是E2F家族的重要配体,虽然E2F家族有1-5五个基因,但其配体却只有DP1和DP2两个,尤以DP2的功能更为重要.其是通过与E2F组分形成DNA结合复合体而发挥作用,在细胞周期的调节和分化中发挥重要作用,可以促进S期的进程<sup>[21]</sup>.TFDP2还可以通过调节E2F而在细胞周期中发挥作用,其在肝硬化组织中的表达下降,说明肝硬化时细胞的倍增时间延长.促分裂原活化激酶激酶(mitogen-activated protein kinase kinase, MAP kinase kinase 1, MAPKK1)是胞外信号调节激酶的亚类,其可被丝氨酸磷酸化所激活,上游的激活因子c-raf, ras和MEK激酶均可以调节其活性<sup>[22]</sup>.在肝硬化中表达明显下降的基因还有LAR, LAR是跨膜蛋白酪氨酸磷酸酯酶的前体,有调节细胞与细胞粘连分子之间的作用<sup>[23]</sup>,其在肝硬化中表达下降亦可能起同样的作用.

与细胞凋亡有关的基因在肝硬化中表达下调,BAK可以直接刺激细胞凋亡,他通过BH3结构域和Bcl-2结合,抑制Bcl-2的功能,进而发挥促进凋亡作用<sup>[24]</sup>,其在肝硬化组织中的表达明显下降.DNA-PK由催化亚单位和由G22P1基因编码的自身免疫性抗原Ku构成,催化亚单位的活性是依赖于Ku的活性来调节,许多DNA结合蛋白,包括许多转录因子等都是DNA-PK的底物<sup>[25]</sup>.DNA-PK还可以控制转录、凋亡和染色体端粒的长度,他的催化亚基是Caspase家族Caspase-3介导凋亡通路上的一个重要目标蛋白<sup>[26]</sup>.DNA-PK还参与双股DNA断裂(DNA double strand breaks, DSBs)的修复和V(D)J重组,其活性的调节可通过自身磷酸化的过程进行<sup>[25]</sup>.DNA拓扑异构酶(DNA TOPI)催化超螺旋DNA的解链,并且在DNA的复制、转录和重组中发挥重要作用,同时还可以改变DNA的立体构象<sup>[27]</sup>.真核生物物的DNA TOPI是高度保守的,他的功能受抑制时,将导致DNA双链断裂、堆积,进而造成细胞死亡.

此外,在肝硬化中表达上调的基因有整合蛋白 $\beta 7$ (integrin  $\beta 7$ ),他调节细胞与细胞,细胞与基质之间的相互作用,同时还可以将各种刺激转变为细胞内信号<sup>[28]</sup>.XVIII型胶原(collagen type XVIII)属于胶原超家族中的一类,Endostatin是他的20 kDa的C末端,而且是表皮细胞增生和血管化的一种特异的抑制剂,同时可以使上皮细胞停止于G<sub>1</sub>期<sup>[29]</sup>.他们在肝硬化中的表达上调是我们首次发现.

总之,肝硬化的基因表达改变是非常复杂的,肝

硬化的发生、发展及演进正是这些基因改变共同作用的结果<sup>[30-32]</sup>.应用Atlas微阵列膜可以同时分析上千个基因的变化,可以提供特殊疾病的基因表达谱;可以为人们提供研究正常细胞和疾病细胞分子解剖学的第一手资料<sup>[33]</sup>.本研究发现的在肝硬化中较之正常肝组织有变化的许多基因大多数尚未见诸肝硬化研究的报道.这些基因改变的发现必将为人类研究肝硬化提供新的思路,为肝硬化逆转的基因治疗提供新的可能的靶点.

#### 4 参考文献

- 1 Reshetnyak VI, Sharafanova TI, Ilchenko LU, Golovanova EV, Poroshenko GG. Peripheral blood lymphocytes DNA in patients with chronic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2001; 7:235-237
- 2 Shen LJ, Zhang HX, Zhang ZJ, Li JY, Chen MQ, Yang WB, Huang R. Detection of HBV, PCNA and GST-pi in hepatocellular carcinoma and chronic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2003;9:459-462
- 3 Dai WJ, Jiang HC. Advances in gene therapy of liver cirrhosis: a review. *World J Gastroenterol* 2001;7:1-8
- 4 Zheng M, Cai WM, Weng HL, Liu RH. ROC curves in evaluation of serum fibrosis indices for hepatic fibrosis. *World J Gastroenterol* 2002;8:1073-1076
- 5 Wang JY, Guo JS, Yang CQ. Expression of exogenous rat collagenase in vitro and in a rat model of liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2002;8:901-907
- 6 Cheng XD, Jiang XC, Liu YB, Peng CH, Xu B, Peng SY. Effect of ischemic preconditioning on P-selectin expression in hepatocytes of rats with cirrhotic ischemia-reperfusion injury. *World J Gastroenterol* 2003;9:2289-2292
- 7 Jiang XH, Zhong RQ, Yu SQ, Hu Y, Li WW, Kong XT. Construction and expression of a humanized M2 autoantigen trimer and its application in the diagnosis of primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2003;9:1352-1355
- 8 Wang XZ, Chen ZX, Zhang LJ, Chen YX, Li D, Chen FL, Huang YH. Expression of insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor 1 receptor and its intervention by interleukin-10 in experimental hepatic fibrosis. *World J Gastroenterol* 2003;9:1287-1291
- 9 Wang HT, Chen S, Wang J, Ou QJ, Liu C, Zheng SS, Deng MH, Liu XP. Expression of growth hormone receptor and its mRNA in hepatic cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2003;9:765-770
- 10 Wang XZ, Zhang LJ, Li D, Huang YH, Chen ZX, Li B. Effects of transmitters and interleukin-10 on rat hepatic fibrosis induced by CCl<sub>4</sub>. *World J Gastroenterol* 2003;9:539-543
- 11 Liu YK, Shen W. Inhibitive effect of cordyceps sinensis on experimental hepatic fibrosis and its possible mechanism. *World J Gastroenterol* 2003;9:529-533
- 12 Wang X, Zhong YX, Zhang ZY, Lu J, Lan M, Miao JY, Guo XG, Shi YQ, Zhao YQ, Ding J, Wu KC, Pan BR, Fan DM. Effect of L-NAME on nitric oxide and gastrointestinal motility alterations in cirrhotic rats. *World J Gastroenterol* 2002;8:328-332
- 13 Nie QH, Cheng YQ, Xie YM, Zhou YX, Bai XG, Cao YZ. Methodologic research on TIMP-1, TIMP-2 detection as a new diagnostic index for hepatic fibrosis and its significance. *World J Gastroenterol* 2002;8:282-287
- 14 Nie QH, Cheng YQ, Xie YM, Zhou YX, Cao YZ. Inhibiting effect of antisense oligonucleotides phosphorothioate on gene expression of TIMP-1 in rat liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2001;7:363-369
- 15 Weng HL, Cai WM, Liu RH. Animal experiment and clinical study of effect of gamma-interferon on hepatic fibrosis. *World J Gastroenterol* 2001;7:42-48
- 16 Huang X, Li DG, Wang ZR, Wei HS, Cheng JL, Zhan YT, Zhou X, Xu QF, Li X, Lu HM. Expression changes of activin A in the development of hepatic fibrosis. *World J Gastroenterol* 2001;7:37-41



- 17 Assy N, Paizi M, Gaitini D, Baruch Y, Spira G. Clinical implication of VEGF serum levels in cirrhotic patients with or without portal hypertension. *World J Gastroenterol* 1999;5:296-300
- 18 Wang X, Chen YX, Xu CF, Zhao GN, Huang YX, Wang QL. Relationship between tumor necrosis factor-alpha and liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 1998;4:18
- 19 Sehgal A, Boynton AL, Young RF, Vermeulen SS, Yonemura KS, Kohler EP, Aldape HC, Simrell CR, Murphy GP. Application of the differential hybridization of Atlas Human expression arrays technique in the identification of differentially expressed genes in human glioblastoma multiforme tumor tissue. *J Surg Oncol* 1998;67:234-241
- 20 Schena M, Shalon D, Davis RW, Brown PO. Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science* 1995;270:467-470
- 21 Zhang Y, Venkatraj VS, Fischer SG, Warburton D, Chellappan SP. Genomic cloning and chromosomal assignment of the E2F dimerization partner TFDP gene family. *Genomic* 1997;39:95-98
- 22 Zheng CF, Guan KL. Activation of MEK family kinases requires phosphorylation of two conserved Ser/Thr residues. *EMBO J* 1994;13:1123-1131
- 23 Aicher B, Lerch MM, Muller T, Schilling J, Ullrich A. Cellular redistribution of protein tyrosine phosphatases LAR and PTPsigma by inducible proteolytic processing. *J Cell Biol* 1997;138:681-696
- 24 Chittenden T, Harrington EA, O' Connor R, Flemington C, Lutz RJ, Evan GI, Guild BC. Introduction of apoptosis by Bcl-2 homologue Bak. *Nature* 1995;374:733-736
- 25 Jin S, Inoue S, Weaver DT. Functions of the DNA-dependent protein kinase. *Cancer Surv* 1997;29:221-261
- 26 Teraoka H, Yumoto Y, Watanabe F, Tsukada K, Suwa A, Enari M, Nagata S. CPP32/Yama/apopain cleaves the catalytic component of DNA-dependent protein kinase in the holoenzyme. *FEBS Lett* 1996;393:1-6
- 27 Pommier Y. Eukaryotic DNA topoisomerase I: genome gatekeeper and its intruders, camptothecins. *Semin Oncol* 1996;23(1 Suppl 3):3-10
- 28 Yano Y, Geibel J, Sumpio BE. Cyclic strain induces reorganization of integrin alpha 5 beta 1 and alpha 2 beta 1 in human umbilical vein endothelial cells. *J Cell Biochem* 1997;64:505-513
- 29 Dhanabal M, Volk R, Ramchandran R, Simons M, Sukhatme VP. Cloning, expression, and in vitro activity of human endostatin. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;258:345-352
- 30 Iizuka N, Oka M, Yamada-Okabe H, Mori N, Tamesa T, Okada T, Takemoto N, Hashimoto K, Tangoku A, Hamada K, Nakayama H, Miyamoto T, Uchimura S, Hamamoto Y. Differential gene expression in distinct virologic types of hepatocellular carcinoma: association with liver cirrhosis. *Oncogene* 2003;22:3007-3014
- 31 Anders RA, Yerian LM, Tretiakova M, Davison JM, Quigg RJ, Domer PH, Hoberg J, Hart J. cDNA microarray analysis of macroregenerative and dysplastic nodules in end-stage hepatitis C virus-induced cirrhosis. *Am J Pathol* 2003;162:991-1000
- 32 Chen L, Goryachev A, Sun J, Kim P, Zhang H, Phillips MJ, Macgregor P, Lebel S, Edwards AM, Cao Q, Furuya KN. Altered expression of genes involved in hepatic morphogenesis and fibrogenesis are identified by cDNA microarray analysis in biliary atresia. *Hepatology* 2003;38:567-576
- 33 Cole KA, Krizman DB, Emmert-Buck MR. The genetics of cancer - a 3D model. *Nat Genet* 1999;21(1 Suppl):38-41

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

## 2002 年度总被引频次较高的 20 种期刊

排名	单位	总被引频次	排名	单位	总被引频次
1	世界华人消化杂志	4151	11	中国实用外科杂志	2044
2	科学通报	3321	12	第四军医大学学报	2025
3	植物学报	2927	13	中国中西医结合杂志	2003
4	物理学报	2870	14	中华医学杂志	2002
5	高等学校化学学报	2707	15	中草药	1999
6	中华外科杂志	2653	16	中国临床康复	1984
7	中华骨科杂志	2463	17	中华内科杂志	1902
8	分析化学	2268	18	中华儿科杂志	1863
9	生态学报	2257	19	中华妇产科杂志	1838
10	中华放射学杂志	2241	20	中华结核和呼吸杂志	1812

中国科学技术信息研究所 2003-12-09 发布 2002 年度中国科技论文统计结果



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

